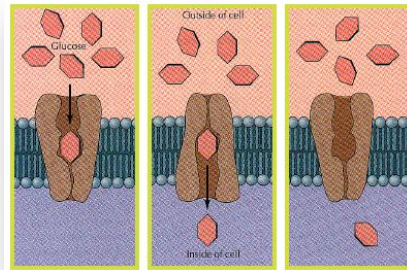


Exploration de la bicouche phospholipidique

Cette membrane et son analyse est fondamentale pour la gestion de la santé des patients.



Fonctionnement d'un transporteur :

Parmi les propriétés physico-chimiques des membranes, une des plus importantes reste la **fluidité**. Les protéines Membranaires vont bouger au sein de la membrane (*comme des bateaux dérivant sur la surface d'une étendue d'eau*). Cette bicouche, contenant du CHLT, va être semi-fluide. La protéine transmembranaire, traverse la bicouche. Cela permet le transport, entre autres, de molécules de glucose, celui-ci ne pouvant pas traverser spontanément la bicouche. Les transporteurs sont des protéines transmembranaires qui vont avoir des positions variables au cours du temps.

Dans un de ces transports transmembranaires, Il se produit une sorte de pompage sans cout d'ε. Ce transport se fait selon le gradient de concentration (*endroit le plus concentré en soluté vers le moins concentré*). Cela se fait avec une libération d'ε (*ce qui est logique lors d'un passage d'un système organisé à un système désorganisé*).

Syndrome de résistance à l'insuline : une alimentation, un comportement ou un polymorphisme génétique peuvent être à la base étiopathogénique (*ETHYM : ätia : la cause ; pathos : maladie, gènèse : l'origine. C'est la recherche des causes d'une maladie et de ses processus d'apparition et de dvlt. C'est le facteur responsable de la mise en place des processus qui amènent à la maladie*) d'une rigidification des membranes. La fluidité des membranes est soumise à toute une série de paramètres (*proportion d'AG, de CHLT etc... jouent des rôles fondamentaux*).

Si un individu mange essentiellement pita, pizza, macdo... riche en AG saturé et polyinsaturé TRANS (*plus stable que le CIS. Ce qui explique que si on chauffe, cela donne du TRANS*), les membranes de cet individu seront trop rigides.

Quand la glycémie monte (*par exemple, suite à l'ingestion de pain blanc raffiné à fort index glycémique : ↗ glycémie dans le sang*), Cette glycémie va être régulée entre **80 et 110mg/dL**. Au dessus de **110 mg/dL**, un processus de stockage va s'initier. Au niveau du pancréas, il va y avoir une production de sucres pancréatiques, mais surtout une production, par les ilots de Langerhans (*α β pancréatique*), d'insuline. Cela va avoir pour conséquence la formation de glycogène par polymérisation du glucose au niveau des adipocytes, des muscles et du foie.

Le **GLUT4** (i.e. *GLU*cose *Tran*sporter 4) est un transporteur régulé par l'activité de l'insuline. On les trouve dans les adipocytes mais aussi dans les ϕ musculaires striées squelettique et cardiaque. C'est par son intervention que l'insuline va pouvoir agir sur la régulation des réserves glucidiques. Ce transporteur va permettre de pomper pour retrouver un niveau stable de la glycémie.

Si les membranes sont rigides, il y a une perte d'efficacité du complexe protéique GLUT 4. Par conséquent, la glycémie reste élevée sans aucune régulation. Le pancréas va réagir en \nearrow la sécrétion d'insuline dans le sang. Outre son action dans la glycogénèse, cet insuline va aussi transformer le glucose en graisse (c'est donc une mise en stockage). Un 3^e effet de cet insuline est de bloquer aussi la glycolyse (et de st° la lipogénèse). En conséquence, les ϕ manquent de glucose et ne peuvent pas utiliser les stockages dans les adipocytes. Pour clore le cercle vicieux, le besoin en glucose se fera ressentir.

Par ex. les capillaires ont un diamètre d'environ 6 μ m et les GR font 7, 5 μ m de diamètre : cette dimension « excessive » permet aux GR d'épouser la totalité de la lumière du Vx, et donc, d'optimiser le contact afin de favoriser les échanges avec les tissus péri-capillaires. Si la rigidité de la bicouche du GR est excessive, sa capacité à se mouler sur la conformation vasculaire sera moins grande.

Par ex. dans le cerveau, si on étale l'ensemble de la surface des ϕ du cerveau, on obtient près de 25 000 m², ce qui équivaut à environ 4 terrains de football. L'activité du cerveau est basée essentiellement sur l'activité électrique, la dépolarisation. La membrane plasmique de toutes les ϕ présente un gradient électrique, un potentiel de membrane variant de -50 à -200 mV. Les axones peuvent conduire une information électrique à la vitesse de 500km/h.

Les **synapses** sont des structures de communication inter-neuronale : l'axone arrive au niveau d'une dendrite ou du soma pour faire synapse. Une petite molécule emprisonnée dans des vésicules de sécrétion (les vésicules synaptiques). Ce sont les neuromédiateurs. Ils vont aller se fixer au niveau d'un récepteur transmembranaire post-synaptique.

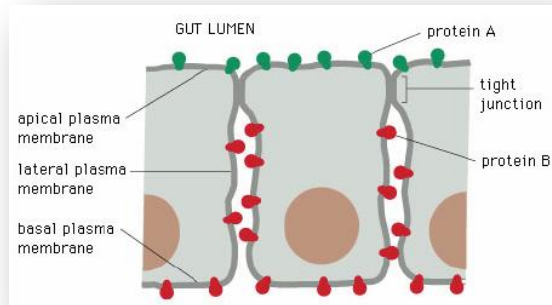
Par ex. on sait que les populations qui consomment moins de poissons, vont présenter plus souvent de la dépression, plus longue, plus profonde et vont se soigner moins rapidement.

Q : qu'est ce que l'épidémiologie ?

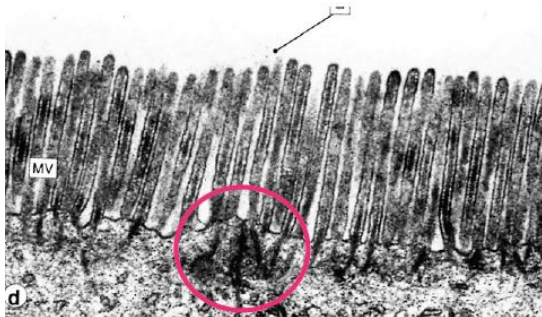
R : il s'agit de l'étude des facteurs influant sur la santé et les maladies des populations humaines. Il s'agit souvent d'une science qui se rapporte à la répartition, à la fréquence et à la gravité des états pathologique. C'est la partie de la médecine qui étudie l'impact de l'environnement sur divers paramètres physico-chimiques et biologiques, notamment sur le vivant. Et on compare entre différents pop.

Le lien causal réside dans le fait que dans les poissons, il y a beaucoup d'acide gras insaturés ω 3. On peut se recentrer sur la fluidité de la membrane. L'état de dépression est dû à une chute du tonus sérotoninergique. Pour pouvoir être heureux, il faut que la communication se fasse. Si la membrane est rigide et que le canal à récepteur sérotoninergique ne s'ouvre pas, l'action de cette hormone sera moindre. La sérotonine provient du tryptophane. L'organisme a mis au point un système de récupération, de l'hormone libre dans la fente synaptique, par la membrane pré-

synaptique. Le prozac est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (SSRI : *selective serotonin reuptake inhibitor*) mais cela ne marche pas de manière idéale. Cela n'agit pas sur la cause réelle du problème. Cela permet juste à la sérotonine de rester plus longtemps dans la fente en espérant qu'une plus grande concentration à plus long terme permettra une action analogue aux conditions normales sur la membrane post-synaptique.



Les protéines transmembranaires sont capables de se répartir de manière homogène au niveau de la bicouche. Parfois il est nécessaire que la membrane soit polarisée dans le cadre des échanges trans-épithéliaux. Pour que la polarisation soit stable, il est fondamental de séquestrer les protéines transmembranaires, et ceci, par l'existence de jonctions serrées.

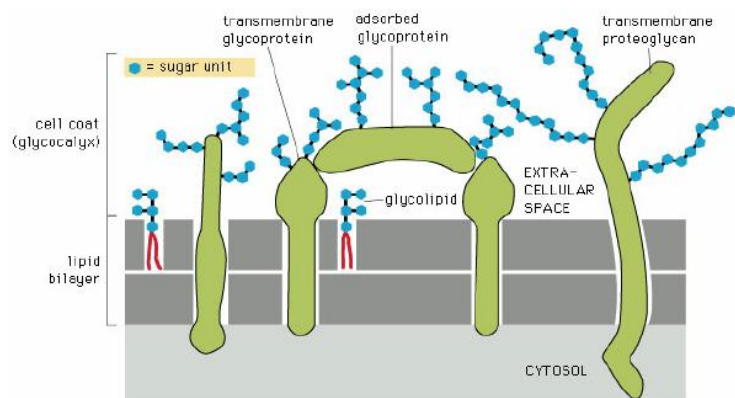


Ex. MET du pôle apical de 2 entérocytes : on observe des microvillosités. Ils permettent une \nearrow de la surface cellulaire. C'est une des inventions des organites ϕ^R pour compenser l'inégalité entre l' \nearrow de la surface et du volume (volume \nearrow au cube alors que surface \nearrow au carré). Le pli permet \nearrow la surface sans \nearrow le volume.

Ces cils sont des structures extrêmement important pour la santé. Au niveau de l'estomac, il y a un complexe jonctionnel serré assurant l'étanchéité de la paroi stomacale.

Les oligosaccharides se trouvant à la surface (*extracellulaire*) sont très soluble dans l'eau. Il y a donc existence d'un espace glycosilé extrêmement important qui va attirer de l'eau et former une sorte de couche aqueuse contenant ces sucres. C'est le **glyco-calix**.

Avec la vieillesse, une érosion de ce glyco-calix va se produire.



Transport membranaire

L'imperméabilité permet une sélectivité des substances mais cela entraîne aussi une limitation d'échange. La cellule a donc mis au point les transports membranaires.

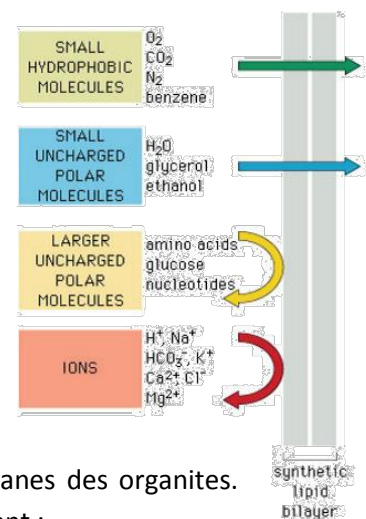
La **diffusion** est un processus physico-chimique fréquent responsable de la répartition homogène du soluté dans le solvant. Cela correspond à l'état de désordre (*tend vers l'entropie*). Quand on a 2 compartiments séparés par une membrane ayant une perméabilité sélective, si les molécules se trouvent dans des compartiments séparés. On va avoir une répartition de ces molécules (*en fonction de la nature chimique, de la taille, etc...*) cela va toujours vers l'égalisation des concentrations. Il y a un flux net du plus concentré vers le moins concentré.

Différents paramètres conditionnent le flux :

- Le gradient de concentration : **plus la Δ est grande plus le flux sera rapide** ;
- La charge électrique ;
- Nature chimique (*si hydrophobe/hydrophile : plus complexe*) ;
- Nature chimique de la membrane ;
- Taille des pores.

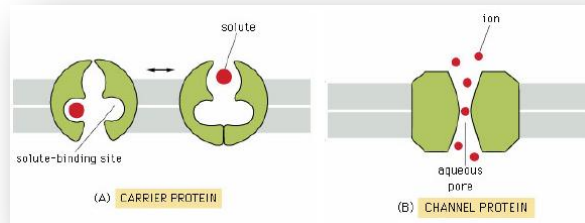
A l'équilibre, les 2 flux nets s'annulent. La bicouche PL va se comporter comme **une membrane semi-perméable. Elle laisse passer les petites molécules hydrophobes ou les petites molécules non chargées, polaires.** Les grosses molécules ou les ions ne passent pas ! La ϕ va s'équiper de protéines transmembranaires qui sont des protéines transporteuses permettant la régularisation de ces concentrations.

Des protéines spécifiques vont être développées. Pour cela, les transporteurs ne laissent passer qu'un type de molécule précis, contrôlé en fonction des besoins. Il va y avoir des transporteurs au niveau de la membrane plasmique, mais aussi au niveau des membranes des organites. Plusieurs types de protéines permettant d'échanger de la matière existent :



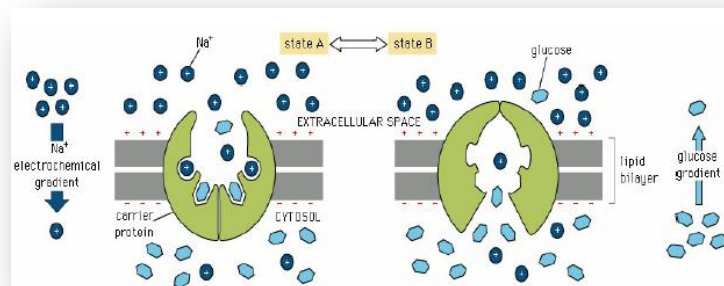
- **Les Protéines transporteuses** : généralement, elles présentent un mouvement de bascule occasionnant le passage d'un soluté d'un côté à l'autre.
- Les protéines formant **des canaux** : Ce sont des pores qui s'ouvrent et forment ainsi des canaux aqueux permettant le transport d'ions bien précis.
 - o **L'uniport** : assure la translocation d'un soluté, **en fonction de son gradient de concentration**. C'est une **diffusion facilitée** (*processus par lequel, grâce à une protéine transmembranaire, il y a diffusion d'une molécule précise*).

Le GLUT 4 est capable d'assurer la diffusion du glucose dans le gradient. Une fois l'équilibre atteint, le transporteur ne sait plus rien faire.



- **Le symport** : c'est un transporteur transmembranaire qui va occasionner l'entrée d'un soluté, seulement si celui-ci est accompagné. Le transport ne se fait que par couple. Grâce à cette collaboration, cela permet de faire rentrer des solutés contre leur gradient.

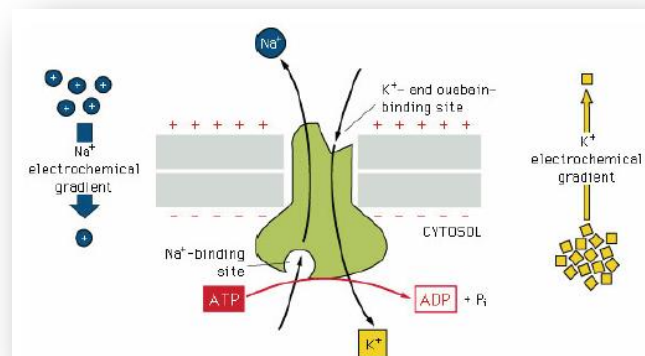
Ex. symport **glucose-sodium** : le sodium se trouve en grande quantité en extra^c, par contre le glucose est en faible quantité.



C'est le mécanisme par lequel l'intestin est capable d'absorber les éléments digérés. Le glucose va aller contre son gradient. Le système de symport permet l'entrée. C'est un transport contre gradient mais qui ne coûte pas d'ε.

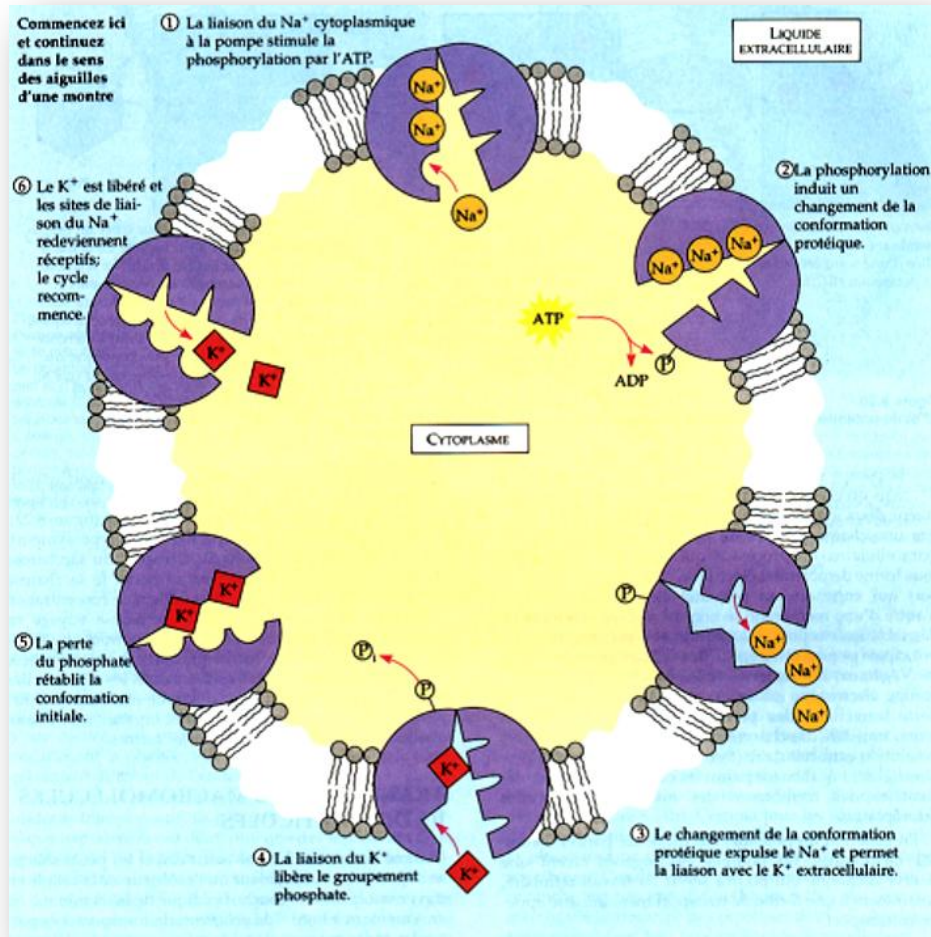
- **Les antiports** : le transport dans un sens est conditionné au transport dans l'autre sens d'un autre soluté.

Par ex. : pompe **sodium potassium ATPase**. Pour faire renvoyer du sodium à l'extérieur et faire rentrer du potassium dans la cellule, il faut de l'ε.



Tous les transporteurs suivant le gradient ne coutent pas d'ε, par contre, les autres en coutent. Les ≠ types de transports sont parfois constitués de 5 ou 6 protéines constituant un canal (*Soit passif, soit actif*).

La $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ consomme 60% de l'ε que les neurones consomment. 60% de l'ε cérébral est consommé par cette enzyme cérébrale.



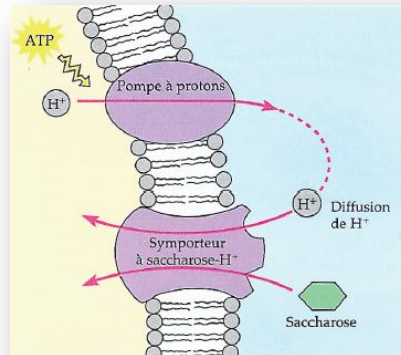
On constate qu'il y a un échange de 3 ions pour 2 ions : cela aboutit à une différence de potentiel électrique entre l'extérieur et l'intérieur de la ϕ (*potentiel de membrane, de repos*). Chaque neurone a environ 1 millions de NAK ATPase. La fluidité de la membrane est donc primordiale pour l'activité de cet enzyme (*C'est au niveau des récepteurs photoniques (dans l'œil) que l'on retrouve le plus d'acide docosahexaénoïque (DHA) pour améliorer la fluidité*).

L'hypomagnésémie : le magnésium est un cofacteur de la NAKATPase (*Plutôt que d'avoir un potentiel de membrane de -220mV, il n'y aura plus que -150mV. Le magnésium permet donc une activité optimal de cet enzyme*). Le seuil de dépolarisation est donc diminué en cas de carence.

Q : pourquoi on parle de pompe NAKATPase ?

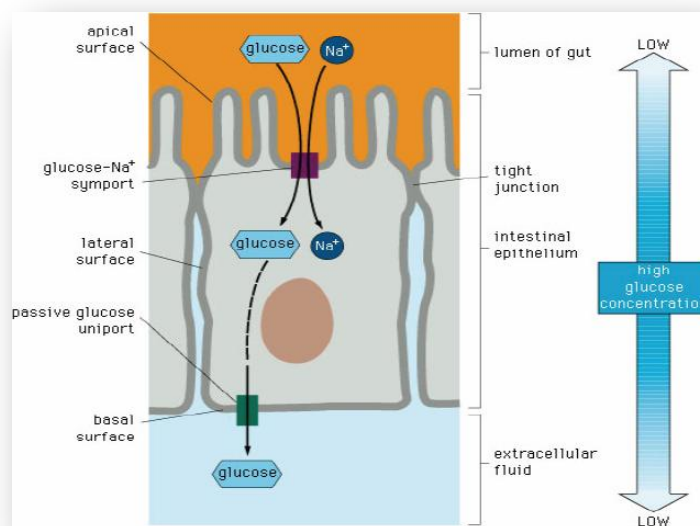
R : cela va à l'encontre d'un gradient de concentration, nécessitant de l'ε

Ex. au niveau d'une bactérie : symport proton/saccharose : organise le transfert simultané du proton avec le saccharose. Ce symport est lié au fonctionnement d'une pompe à proton permettant d'augmenter le gradient de proton.



La pompe à proton va augmenter la concentration en proton et donc diminuer le pH : dans le lysosome, il y a des lysozymes ayant besoin d'un pH acide pour avoir un fonctionnement optimal (Pour la cellule végétale, au niveau du tonoplaste, il y a aussi des pompes à protons).

L'utilisation de ces différents transporteurs permet un mouvement complexe de soluté à travers un épithélium et notamment celui de l'intestin. Cela permet l'ingestion de monomère. La concentration en glucose dans la lumière de l'intestin est plus faible que la concentration en glucose de l'entérocyte. Et la concentration au niveau du fluide extracellulaire est plus faible que cette concentration à l'intérieur de la cellule.



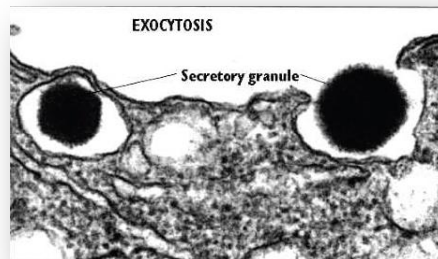
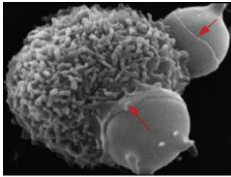
Donc pour le passage de la lumière à l'intérieur de la cellule, il y a nécessité d'un symport. Par contre, pour aller vers le milieu extracellulaire, c'est juste de la diffusion facilitée.

Transport des macromolécules et particules

On observe 2 grands types de transports :

- L'endocytose ;
- L'exocytose.

La Phagocytose permet d'ingérer de grosses particules : les **Macrophages** (*mécanisme de défense des organismes pluricellulaire*), pour ingérer une bactérie, vont entourer celle-ci avec des pseudopodes afin de créer une vacuole. Celle-ci va **fusionner avec des lysosomes**, détruisant ainsi par digestion (enzyme hydrolytique) l'intérieur de la vacuole. La bactérie va être réduite en monomères. Ceux-ci sont libérés dans le milieu extra[℞] par exocytose.



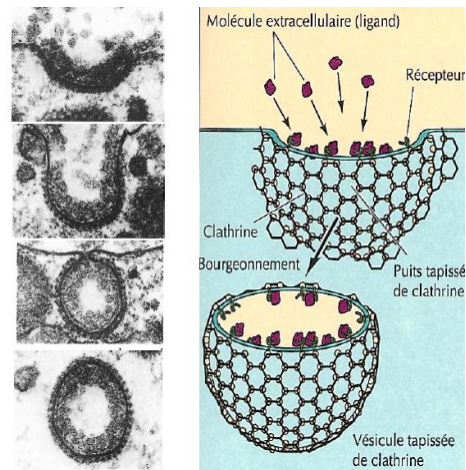
MET : exocytose de granules : dans le cas de la transmission sérotoninergique au niveau de la membrane pré-synaptique (*rappel : bicouche PL : elle peut fusionner rapidement..*).

La Pinocytose consiste en un **emprisonnement de liquide extra[℞]**, cela permet d'incorporer des substances dissoutes. Elle n'est **pas très rentable**. Elle ne pourra incorporer dans la cellule qu'en fonction de la concentration.

La pinocytose était relativement **inefficace pour des solutés très dilués**. La cellule a utilisé un système d'endocytose par puits à clathrine avec des récepteurs qui vont concentrer le ligand : puis provoquer l'invagination.

L'Endocytose avec puits recouverts de clathrine utilise des molécules ligand à la surface de la membrane. **Quand le ligand se lie, les triskelions organisent la construction d'un filet d'invagination induisant des modifications tridimensionnelles.**

Image en MET d'une endocytose par pli tapissé de molécule de clathrine permettant l'invagination...



La formation d'endocytose par puits tapissé va consommer du GTP. *(tout mouvement endo- ou exocytose consomme de l'énergie).*

On a la possibilité d'avoir des passages trans-épithéliaux. Elimination d'une molécule de l'autre coté sans avoir été en contact avec l'intérieur de la ϕ . On peut avoir une dégradation ou une évacuation par trans-cytose. L'évacuation par puits tapissé s'applique pour le CHLT sous forme de LDL. Ce sont des vésicules riches en CHLT et soluble dans l'eau car sur la membrane, il y a des apolipoprotéines, reconnues par des récepteurs. Les molécules utilisant le CHLT ont ces récepteurs *(synthèse d'hormone stéroïdienne)*. Certaines maladie où le récepteur ne fonctionne pas bien, se manifeste par l'accumulation de CHLT dans les vx : hypercholestérolémie familiale.

Le LDL est considéré comme le « mauvais CHLT » car en excès, il stagne dans les vx. Alors que les autres lipoprotéines (HDL) vont vers le foie pour être éliminé. Le rapport HDL/LDL nous permet de savoir ce qui reste et ce qui est éliminé.

Certains virus vont utiliser certains de ces récepteurs pour pouvoir rentrer dans les ϕ . Ils développent toute une série de protéines sur leur capsule : par ex. pour l'influenza : hémagglutinine et noraminidase permettent l'entrée dans la ϕ .

Perméabilité membranaire et osmose

L'osmose et la dialyse concernent les modifications de solvant au travers d'une membrane qui ne laisse pas passer les solutés. Il y a donc possibilité de flux de solvant...